

L1 ANSWER 3 OF 3 WPINDEX COPYRIGHT 2006
STN

THE THOMSON CORP on

AN 1991-226421 [31] WPINDEX

DNC C1991-098379 [21]

TI Storage stable eye lotion - contains flavin-adenine di:nucleoside sodium
and cyano:cobalamin filled in light-shielding transparent container

DC B05

IN FUKAHORI K; TAKAHASHI H; UCHINO Y

PA (ZERI-C) ZERIA SHINYAKU KOGYO KK

CYC 1

PI JP 03145421 A 19910620 (199131)* JA

<--

ADT JP 03145421 A ***JP 1989-282051 19891031***

PRAI JP 1989-282051 19891031

IC IC A61K031-68; A61K009-08

AB JP 03145421 A UPAB: 20050501

Eye lotion contains flavine -adenine dinucleoside sodium, and
cyanocobalamin filled in a transparent container having light-shielding
ability at around 450 nm (visible yellow area).

Specifically the eye lotion contains 0.01-0.05 w/v% of flavine adenine
dinucleoside, and 0.004-0.02 w/v% of cyanocobalamin. The container is of
glass, PET, polyethylene, polypropylene, polycarbonate or PVC, which
contains pigment of anthraquinone or iron oxide, for shielding light with
450 nm or so.

USE/ADVANTAGE - Eye lotion with good storage-stability.

MC CPI: B03-E; B04-B03A; B05-A03A; B08-D02; B12-L04

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-145421

⑬ Int.Cl.³
A 61 K 31/68
9/08
// (A 61 K 31/68
31:70)

識別記号
A B L V
庁内整理番号
7431-4C
7624-4C
7431-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)6月20日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全4頁)

⑮ 発明の名称 安定な点眼剤

⑯ 特 願 平1-282051

⑰ 出 願 平1(1989)10月31日

⑱ 発 明 者 高 橋 洋 明 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内
⑱ 発 明 者 深 堀 勝 博 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内
⑱ 発 明 者 内 野 泰 秀 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内
⑲ 出 願 人 ゼリア新薬工業株式会 東京都中央区日本橋小舟町10番11号社

明 細 書

1. 発 明 の 名 称

安定な点眼剤

2. 特 許 請 求 の 範 囲

(1) フラビンアデニンジエクレオチドナトリウムとシアノコバラミンを配合する点眼液を、波長450nm付近(可視部黄色領域)の光を遮断する透明な点眼容器に充填することを特徴とする点眼剤。

(2) フラビンアデニンジエクレオチドナトリウムを0.01~0.05w/v%、シアノコバラミンを0.004~0.02w/v%の割合で配合する請求項(1)記載の点眼剤。

(3) 点眼容器の平均な部分の一部を切り取り透過率を測定したとき、波長450nmに於ける透過率が50%以下である請求項(1)記載の点眼剤。

3. 発 明 の 詳 細 な 説 明

(産業上の利用分野)

本発明はフラビンアデニンジエクレオチドナト

リウムとシアノコバラミンを同時に配合し、さらに波長450nm付近の光を遮断する点眼容器を用いることによって、フラビンアデニンジエクレオチドナトリウム及びシアノコバラミンを安定に配合する点眼剤に関するものである。

(従来技術及び発明が解決しようとする課題)

フラビンアデニンジエクレオチドナトリウムは角膜の上皮に比較的多く含まれ、角膜の酸素消費量を顕著に増加させ呼吸代謝を亢進させる成分であり、眼の各組織の機能保持を目的として点眼剤に配合されている。また、シアノコバラミンは抗貧血作用のほか眼に対しては角膜上皮の再生を促進し視神経機能を賦活する作用があり、調節性眼精疲労における運動調節の改善を目的として点眼剤に配合される。

また、点眼容器は点眼剤の品質保証の面で、内容液の異物を除去するのに差し支えない程度の透明性のあるもの、すなわち光を透過するものを選択することが日本薬局方にて義務づけられている。

一方、フラビンアデニンジエクレオチドナトリ

特開平3-145421 (2)

ウム及びシアノコバラミンは光に対して不安定な物質として知られており、特にシアノコバラミンはフラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムとの共存により光に対して著しく不安定となる。このように光に対して不安定である成分を配合した点眼剤では、遮光して保管する目的で紙箱や不透明なビニール製の袋、いわゆる携帯袋に入れた形で市販されているが、消費者が購入した後の耐光安定性については消費者の注意に頼る以外に、その安定性が保証されるものではない。このため従来は、透明な点眼剤を用いてフラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムとシアノコバラミンを同時に配合し、光に対して安定な点眼剤とすることは困難であった。本発明は、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムとシアノコバラミンを同時に配合し、なおかつ特定波長の光を遮断する透明性のある点眼剤を用いることで、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムとシアノコバラミンの耐光安定性を向上し、従来困難であった組合せ処方を経験とし、安定な点眼剤を提供す

ることを目的とする。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者らは、前述の目的を達成する手段について鋭意検討を重ねた結果、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムとシアノコバラミンを同時に配合する点眼剤において、波長450nm付近（可視部青色領域）の光を遮断する点眼剤を用いることによって、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム及びシアノコバラミンの安定な点眼剤を得ることに成功した。さらに、この点眼剤は内容液の異物の有無を観察するのに全く支障のない透明性を保っている。すなわちシアノコバラミンはフラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムとの共存により光に対して極めて不安定となるのに対し、特定の波長領域（450nm付近）の光を遮断する点眼剤を用いることで、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムとシアノコバラミンの安定性、特に顕著であるのはシアノコバラミンの安定性を改善し、有用な点眼剤として提供する点で従来の技術と大きく異なり、これが

本発明の大きな特徴である。本発明で使用される点眼剤の材質は特に限定されず、ガラス、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリカーボネート及びポリ塩化ビニール等が用いられる。また、450nm付近の光を遮断するために点眼剤の着色に用いられる色素化合物も特に限定されず、アンスラキノン系、醜化核系及びペリノン系等の色素化合物が用いられる。

本発明の点眼剤は、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムを0.01～0.05w/v%、シアノコバラミンを0.004～0.02w/v%の割合で配合し、切取った平坦な部分の波長450nmに於ける透過率が50%以下で、内容液の異物の有無を観察するのに支障のない程度の透明性を持つ点眼剤を用いる。

このようにして得られた点眼剤は、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム及びシアノコバラミンの耐光安定性は良好であり有用な点眼剤として用いることができる。

本発明の安定な点眼剤には、塩酸ナフゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン等の充血除去成分やグリチルリチン酸二カリウム、γ-アミノカプロン酸、塩化ベルベリン等の消炎収れん成分、また酢酸トコフェロール、酢酸レチノール、塩酸ピリドキシン等のビタミン類等の点眼剤に配合されることの多い薬効成分や、ホウ酸、ホウ砂、リン酸水素ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム等の緩衝塩、塩化カリウム、塩化ナトリウム、ブドウ糖等の等張化剤、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、アルキルパラベン等の防腐剤、メントール、ボルネオール、ハッカ油等の清涼化剤などの添加剤も加えることができる。

本発明を詳細に説明するために以下実施例を挙げるが、本発明はこれによって限定されるものではない。また、無色透明（450nm付近の光を遮断しない）の容器を用いた点眼剤の製造例を比較例に示した。

実施例1

フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム

特開平3-145421 (3)

20mg及びシアノコバラミン 10mgを精製水に溶解し、これにパラオキシ安息香酸メチル 10mg及びホウ酸 1gを溶解し、ホウ砂の過量を加えpH6.0に調整した。この水溶液を精製水で全量100mlとし、0.22 μ mノンブランフィルターでろ過後、アンスラキノン系色素で着色したポリエチレンテレフタレート製10ml点眼容器（切取った平均な部分の波長450nmに於ける透過率が8%）に充填し、施性して点眼剤とした。

実施例2

フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム 20mg及びシアノコバラミン 10mgを精製水に溶解し、これに塩酸ナファゾリン 3mg、パラオキシ安息香酸メチル 10mg及びホウ酸 1gを溶解し、ホウ砂の過量を加えpH6.0に調整した。この水溶液を精製水で全量100mlとし、0.22 μ mノンブランフィルターでろ過後、酸化鉄系色素で着色したポリエチレンテレフタレート製10ml点眼容器（切取った平均な

部分の波長450nmに於ける透過率が28%）に充填し、施性して点眼剤とした。

実施例3

フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム 20mg及びシアノコバラミン 10mgを精製水に溶解し、これに塩酸ピリドキシン 100mg、パラオキシ安息香酸メチル 10mg及びホウ酸 1gを溶解し、ホウ砂の過量を加えpH6.0に調整した。この水溶液を精製水で全量100mlとし、0.22 μ mノンブランフィルターでろ過後、ベリノン系色素で着色したポリエチレンテレフタレート製10ml点眼容器（切取った平均な部分の波長450nmに於ける透過率が22%）に充填し、施性して点眼剤とした。

比較例

フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム 20mg及びシアノコバラミン 10mgを精製水に溶解し、これにパラオキシ安息香酸メチル 10mg及びホウ酸 1gを溶解し、ホウ砂の過量を加えpH6.0に調整した。この水溶液を精

製水で全量100mlとし、0.22 μ mノンブランフィルターでろ過後、無色のポリエチレンテレフタレート製10ml点眼容器（切取った平均な部分の450nmに於ける透過率が86%）に充填し、施性して点眼剤とした。

【作用】

各実施例及び比較例の点眼剤を陽光ランプ下（2500lx）に保存して、経時的にフラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム及びシアノコバラミンを定量しその残存率を求めた。また、一般的な室内条件として、白色蛍光灯下（500lx）で1日につき8時間、同様な経時試験を行った。結果を第1～4表に示す。尚、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムは逆相分配高速液体クロマトグラフ法、シアノコバラミンは吸光光度法（550nm）によって定量を行った。

（以下余白）

第1表 フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムの定量

（陽光ランプ下）

実施例	製造直後	1週間後	2週間後
1	100.0	99.1	98.2
2	100.0	97.0	93.6
3	100.0	97.9	95.0
比較例	100.0	71.3	44.2

（単位：残存率%）

（以下余白）

特開平3-145421 (4)

第2表 フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムの定量

〔白色蛍光灯下〕

実施例	製造直後	3カ月後	6カ月後
1	100.0	100.3	99.6
2	100.0	97.5	95.8
3	100.0	98.6	96.0
比較例	100.0	82.7	58.3

(単位: 残存率%)

(以下余白)

第3表 シアノコバラミンの定量

〔日光ランプ下〕

実施例	製造直後	1週間後	2週間後
1	100.0	99.0	97.5
2	100.0	96.1	90.1
3	100.0	96.8	91.4
比較例	100.0	53.7	10.9

(単位: 残存率%)

(以下余白)

第4表 シアノコバラミンの定量

〔白色蛍光灯下〕

実施例	製造直後	3カ月後	6カ月後
1	100.0	99.5	99.0
2	100.0	97.1	93.8
3	100.0	97.7	94.6
比較例	100.0	82.9	29.7

(単位: 残存率%)

各表から明かなように、比較例では経時的にフラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム及びシアノコバラミンの残存率が顕著に低下したのに対し、本発明の点眼剤である実施例ではいずれも安定であった。

〔発明の効果〕

本発明は、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムとシアノコバラミンを同時に配合する点眼液を、波長450nm付近の光を遮断する透明な点眼容器に充填した点眼剤であり、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム及びシアノコバラミンが安定化されており、点眼剤として極めて有用である。

出願人 ゼリア新薬工業株式会社